AMEA-nın Xəbərləri (biologiya və tibb elmləri), cild 68, №3, səh. 184-188 (2013)

Beynin Şərti Reflektor Fəaliyyətinin Emosiogen Tənzimlənməsində Serotoninergik Sisteminin Sinaptik Mexanizmləri

X.Y.İsmayılova, A.L.Cəlilova

AMEA A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu, Şərif-zadə küç.2, Bakı AZ 1100, Azərbaycan; E-mail: Hismailova@azdata.net

Serotoninin presinaptik sinir hüceyrələrinə geri qaytarılmasının selektiv inhibitoru olan fluoksetini qəbul etmiş heyvanlar "davranış kontrast" modelində müsbət-emosional və mənfi-emosional təsirlər şəraitlərində şərti reaksiyanın icrasında baş verən müvafiq dəyişilmələr qeyd olunur. Belə ki, qida miqdarının kəskin azalması şəraitində reaksiya sürətinin zəifləməsi fonunda şərti reaksiyanın icra olunmaması (frustrasiya) və eləcə də davranış parametrlərinin (qruminq, şaquli) sayının artması emosional gərginliyin güclənməsi ilə təşkil olunur. Mənfi-emosional vəziyyətinin fonunda alınan həyəcanlılıq mexanizmlərində fluoksetinin sinaptik dəlikdə serotoninin qatılığının artmasına və serotoninergik sisteminin 5-NT1A və 5-NT2A reseptorlarının fəallaşmasına təsiri güman edilir.

Açar sözlər: *"davranış kontrast" modeli, müsbət-emosional və mənfi-emosional vəziyyətlər, fluoksetin, şərti reflektor qida reaksiyası*

GİRİŞ

Məlumdur ki, serotonin (5-NT) emosional vəziyyətlərin tənzimlənməsində, hərəki fəaliyyətdə, qida davranışında, təcavüzda və s. mühüm rol oynayır. Bununla yanaşı, 5-NT mərkəzi neyromediator kimi göstərilir və onun mübadiləsi zamanı alınan pozuntular psixi pozuntularının və digər vəziyyətlərinin (patoloji həyəcanlıq, sinir anoreksiya, bulemiya və s.) əsasını təşkil edir.

Göstərilib ki, monoaminlərin, bilavasitə, serotoninin çatışmazlığı mərkəzi sinir sisteminin neyronlarında sinaptik ötürmənin pozulmasına gətirir və həyəcanlıq vəziyyətini formalaşdırır (Шишкина и др., 2006). Bununla əlaqədar olaraq, həyəcanlılığın neyrokimyəvi mexanizmlərinin tədqiqi ilə bağlı olan təcrübələr, əsas etibarilə, psixotrop preparatların yeridilməsindən sonra intakt heyvanların davranışının analizinə əsaslanır (Rolgers, Cole, 1994). Müalicə praktikasında istifadə olunan bir çox anksiolitiklərin və antidepressantların təsiri serotonin neyrotrans-missiyasının yüksəldilməsinə yönəldilmişdir.

Digər tərəfdən, məlumdur ki, 5-NT qida ilə daxil olan aminturşusu- triptofandan əmələ gəlir və sinaptik dəliyə ifraz olunandan sonra aktiv geri nəqliyyata, sonra isə oksidləşdirici dezaminləşməyə məruz qalır. Sinaptik dəliklərdən monoaminləri çıxartmaq qabiliyyətinə malik olan bütün preparatlar, adətən, neyromediatorların miqdarını artırmaqla, onların fəaliyyətini gücləndirir (Шутов, Быстрова, 2008). Belə ki, serotoninin intrasinaptik mübadiləsinə müdaxilə edən preparatların arasında aparıcı rol fluoksetinə verilir (Wong et al., 2005). Preparat spesifik zülal olan serotonin daşıyıcısı ilə birləşərək selektiv qabiliyyəti ilə serotoninin presinaptik sinir hüceyrələrinə geri qaytarılması prosesini blokada edir və bu öz tərəfindən, sinaptik dəlikdə neyromediatorun miqdarını artırır. Təxminən bir saatdan sonra fluoksetin beynin müxtəlif şöbələrində ekstrahüceyrələrinin serotoninin səviyyəsini artırır (Шишкина, 2007). Beləliklə, işin əsas məqsədi – beynin şərti reflektor fəaliyyətinin emosiogen tənzimlənməsində 5-NT-ergik sistemin sinaptik mexanizmlərini öyrənməkdən ibarət olmuşdur.

MATERİAL VƏ METODLAR

Təcrübələr çəkisi 200-220 q olan 18 yetkin erkək sıçovullar üzərində aparılmışdır. Müxtəlif emosional vəziyyətləri yaratmaq üçün "davranış kontrast" eksperimental kamera üsulundan istifadə olunur. Start və məqsədli şöbələrdən ibarət olan bu kamerada erkək sıçovullar üzərində şərti reflektor qida reaksiyasının (ŞRQR) təlimi aparılmışdır. Təlim yaratmaq üçün istifadə olunan hazırki metodun üstün cəhəti ondan ibarətdir ki, heyvanların ilkin bədən çəkisinin 10%-ini itirməsinə baxmayaraq qida motivasiyasını sabit səviyyədə saxlamağa imkan verir. Sabit qida motivasiyası şəraitində saxlanılan heyvanlar kameranın start şöbəsinə yerləşdirilir və onlarda məqsədli şöbəsində yerləşən rəfə doğru qaçma şərti refleksi yaradılır. Heyvanlar hər gün 5 dəfə yüyürməyə məruz edilmişdir. Vərdişin qazanılma səviyyəsi şərti reaksiyanın icra olunmasının ümumi vaxtının dəyişməsi ilə müəyyən edilmişdir. Bütün proseduraya 1 dəqiqə ayrılmışdır. Heyvanlarda qida

əsasında (50 mq çörək) şərti reaksiya əmələ gəldikdən sonra (1-ci mərhələ), eyni modallı möhkəmləndirmə şəraitində müxtəlif emosional vəziyyətləri (mənfi və müsbət) meydana gətirmək üçün qidanın miqdarını 500 mq qədər artırılmış (2-ci mərhələ) və sonra yenidən 50 mq qədər azaldılmışdır (3-cü mərhələ).

"Davranış kontrastı"modelində qidanın miqdarının kəskin dəyişilməsi (azalması və artması) ilə bağlı olaraq ŞRQR –nın yerinə yetirmə vaxtının dəyişməsinə gətirir. Buna yerinə yetirilən reflektor reaksiyanın sürətinin dəyişilməsi, heyvanlarda verilən qıcığa qarşı reaktivliyin dəyişilməsinin göstəricisi kimi baxılır. Bunun əsas səbəbi heyvanlarda emosional vəziyyətin dəyişilməsidir. Bu emosiyaların informasiya nəzəriyyəsinə əsasən (Симонов, 1981), alınan təcrübələrdə qida miqdarının kəskin şəkildə azaldılması şəraitində ŞRQR–ın icra olunmasının ləngimə dərəcəsi müəyyən şəraitində heyvanlarda gərginlik halının yaranmasına gətirib çıxarır və bu mənfi-emosional hal kimi qəbul edilə bilər (Хананашвили, 1981). Bundan fərqli olaraq, qida miqdarının kəskin artırılması şəraitində reaksiya sürətinin artmasına emosional-müsbət durumun davranış təzahürü kimi baxmaq olar.

Aparılan tədqiqatlarda ŞRQR–nın gedişini müşayət edən davranış reaksiyalarının komponentlərinin: heyvanın kameranın məqsədli bölməsində rəfə doğru yaxınlaşmaları zamanı, eləcə də, qruminq (qaşınma, yalama və yuyunmaların), rearing (şaquli) və ŞRQR–nın icra olunmaması (frustrasiya) sayları vizual olaraq qeyd edilmişdir.

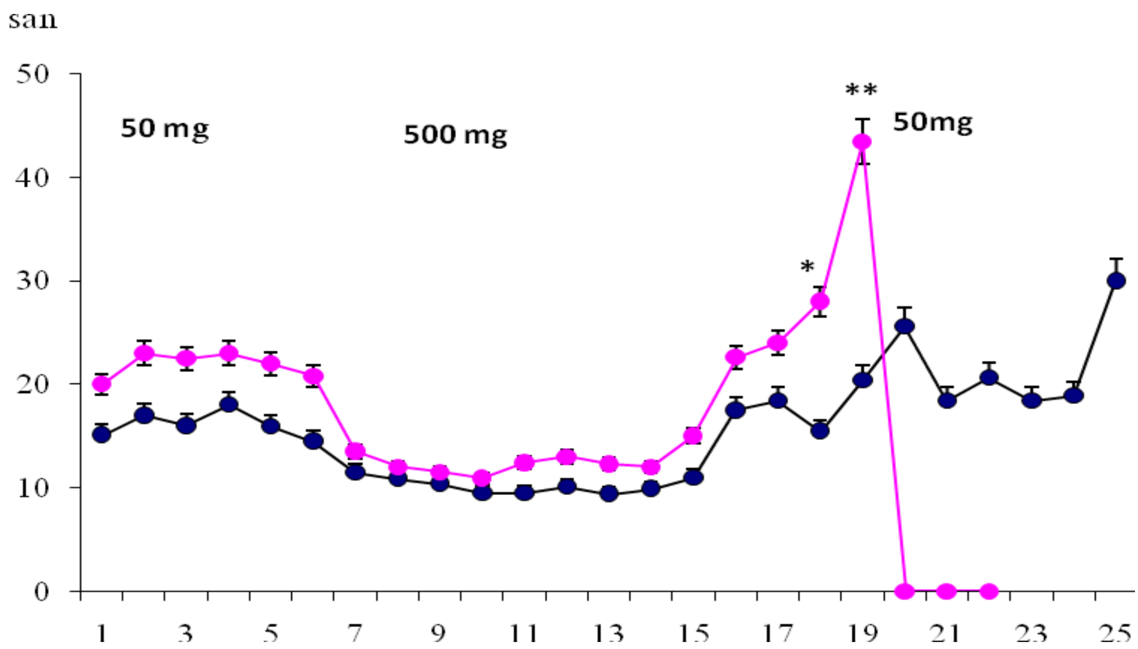
Heyvanlarda qida əsasında (50 mq çörək) şərti reaksiya əmələ gəldikdən sonra, onlara fluoksetin (25 mq/kq) zond ilə mədəyə yeridilib və 1 saatdan sonra möhkəmləndirici stimulun ehtimalından aslı olaraq yaranmış müxtəlif emosional vəziyyətlərə preparatın təsiri öyrənilib. Təcrübələrin nəticələrarası fərqlərin etibarlılığı Studentin t-kriterisi üzrə aparılıb.

NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

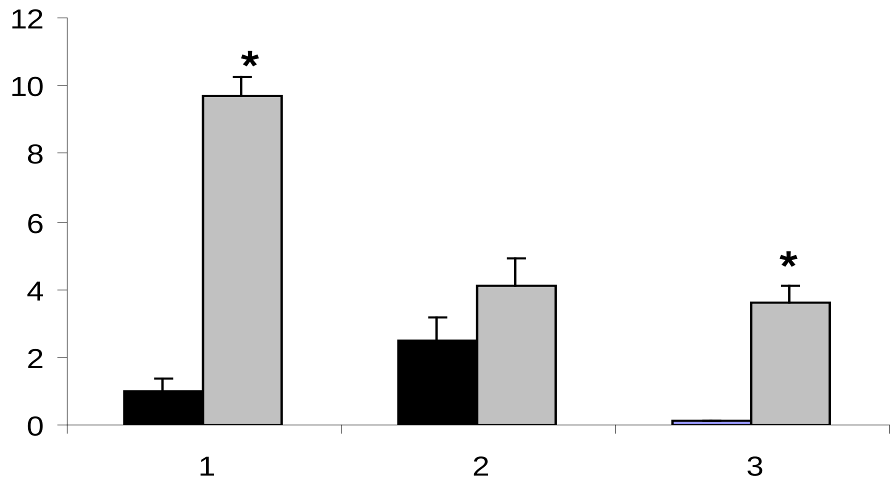
Hazırki metodun vacib şərtlərindən biri təlimin ilkin dövrü uzun müddətli olmamasıdır (5 qaçış olmaqla, 5gün). Təlimin sonuna yaxın reaksiyanın icra etmə müddəti ilkin səviyyədən 30%-dən çox olmamaqla azalmalıdır. Belə ki, həmin göstəricinin minimum səviyyəyə kimi endirilməsi şəraitində qidanın miqdarının artırılması ilə qaçışın davametmə müddətinin sonrakı qısaldılması mümkün olmazdı (Семенова, 1982). 1-ci seriyada alınan nəticələr göstərir ki, heyvanlarda qida qıcıqlandırıcısına qarşı (50 mq çörək-tədqiqatın 1-ci mərhələsi) şərti refleksin icra olunma müddəti orta hesabla 15-18 san təşkil etmişdir. Qida qıcıqlandırıcısının miqdarının kəskin şəkildə artması şəraitində (500 mq - 2-ci mərhələ) heyvanlarda ŞRQR–nın ümumi icra olunma müddəti azalaraq orta hesabla 9-11 san təşkil edir. Təcrübənin 3-cü mərhələsində qidanın miqdarının kəskin azalması şəraitində isə (50 mq), ŞRQR–nın ümumi icra olunma müddəti tədqiqatın 1-ci mərhələsində qeydə alınan ilkin müddətdən fərqlənməmişdir (18-30san).

Təcrübələrin 2-ci seriyasında heyvanlarda qida əsasında (50 mq çörək) şərti reaksiya əmələ gəldikdən sonra onlarda möhkəmləndirici stimulun etimalından asılı olaraq şərti reaksiyanın icra olunmasına fluoksitenin təsiri öyrənilib. Preparat təcrübənin 1-ci mərhələsində (50 mq) şərti refleksin ümumi icra olunma müddəti orta hesabla 20-23 san təşkil etmişdir. 2-ci mərhələdə qidanın miqdarının kəskin artırılması (500 mq) şəraitində ŞRQR –nın ümumi icra olunma müddəti 11-15 san, təcrübənin 3-cü mərhələsində isə fluoksetin fonunda qidanın miqdarının kəskin azalması şəraitində (50mq) ŞRQR –nın ümumi icra olunma müddəti 22-43 san təşkil etmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, kontrol heyvanlardan fərqli olaraq, fluoksetin fonunda alınan reaksiyanın zəifləməsi 16-18 qaçışdan başlayır və sonra reaksiyanın ümumiyyətlə icra olunmaması (frustrasiya) qeyd olunur (Şəkil 1). Bununla bərabər, təcrübə heyvanlarda kontrol heyvanlardan fərqli olaraq davranış reaksiyasının parametrlərinin güclənməsi (qruminq 8-9, şaquli 4-5 və 3-4 frustrasiya reaksiyalar) aşkar edilib. Başqa sözlə fluoksetin fonunda qidanın miqdarının kəskin azaldılması zamanı alınan frustrasiya reaksiyası, eləcə də davranış proseslərinin parametrlərinin artması ilə müşahidə olunur (Şəkil 2). Bu kimi proseslərin güclənməsi vasitəsilə emosional gərginliyin güclənməsi müşahidə olunur.

Təcrübələrdən alınan göstəricilər əsasında belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, fluoksetinin fonunda qidanın miqdarının kəskin azaldılması şəraitində yaranan emosional gərginlik reaksiyasının icra olunma müddətinin uzanması, eləcə də frustrasiya və davranış reaksiyalarının komponentlərinin güclənməsi müşahidə olunur. Güman edilir ki, sıçovullarda ŞRQR–nın ləngiməsi və emosional gərginlik xüsusiyyətlərinin artması beynin 5-NT-ergik sisteminin fəallaşmasının yüksəlməsi ilə həyata keçir. Ədəbiyyat məlumatlarına görə, beyində serotoninin miqdarının artması fonunda gərginliyin yüksək olması müşahidə olunur (Смулевич, 2001).



Şəkil 1. "Davranış kontrast" modelində qida miqdarının dəyişməsi şəraitində ŞRQR –nın realizasiyasına fluoksetinin təsiri. Absis– reaksiyanın zamanı (san); Ordinat –qaçışların sayı. Qara rəng – kontrol; Qırmızı rəng – təcrübə



Şəkil 2. "Davranış kontrast" modelində qida miqdarının dəyişməsi şəraitində davranış reaksiyanın parametrlərinə fluoksetinin təsiri. Qara rəng – kontrol; Boz rəng – təcrübə. 1. qruminqin sayı; 2. şaqulinin sayı; 3. frustrasiya reaksiyanın sayı. Styudentin t - kriterisi üzrə nəticələrarası fərqlərin etibarlığı: *p<0,05

Digər tərəfdən məlumdur ki, serotoninin presinaptik sinir hüceyrələrinə geri qaytarılması prosesini blokada edən fluoksetinin təsir müddətinin ilkin mərhələsində hərəki fəallığın azalmasına, eləcə də həyacanlılıq səviyyəsinin yüksəlməsini təstiq edən qruminq reaksiyalarının artmasına gətirib çıxarır (Саркисова, Фоломкина, 2010). A.V. Kaluyevin (1998) mülahizələrinə görə hərəki fəallığın azalması fonunda şaqulinin sayının artması "axtarış strateqiyasının" saxlanılmasını sübut edir və bu öz tərəfindən yüksək həyacanlılığını əks etdirir. İrəli sürülən bu fikirlə fluoksetinin təsiri altında aşağı fluoksetinin təsiri altında hərəki fəallığının həyacanlılığın yüksək səviyyəsinin göstəricisi olduğunu iddia edən digər tədqiqatçılar da (Prut, Belzunq, 2003) razılaşırlar və tədqiq olunan preparatların anksiogen xassəyə malik malik olduğunu təsdiq edirlər. Fluoksetinin birdəfəlik inyeksiyasının davranışa anksiogen təsiri Borsininin (Borsini et al., 2002) icmalında da öz əksini tapmışdır. Bununla belə, həyacanlılıq mexanizmlərində baş beynin 5-HT-ergik siteminin

(Handley, Mcblune, 1993) xüsusilə də serotonin 5-HT1A və 5-NT2A reseptorlarının da (Sharp, Hjorth, 1992) iştirak etdiyi göstərilir. Ola bilsin ki, fluoksetininin anksiogen effektinin mexanizmi sinaptik delikdə neyromediatorların qatılığının artması və 5-HT-sisteminin 5-HT1A və 5-HT2A reseptorlarının fəallaşması ilə əlaqədardır (Salchner, Singeüald, 2006). Buna bənzər fikirlərə, hərəki fəallıq mexanizmlərində 5-HT-nin ləngidici təsiri haqqında məlumatlara da rast gəlinir (Герштейн, 2000).

Digər tərəfdən də qeyd etmək lazımdır ki, fluoksetini qəbul etmiş heyvanlar möhkəmlətmə səviyyəsinin dəyişməsinə adekvat cavab verməlləri ilə xarakterizə olunurlar. Emosional - müsbət və emosional - mənfi təsirlər şəraitində şərti reaksiyanın icrasında baş verən müvafiq dəyişikliklər qeyd olunur. Belə ki, təcrübələrimizdə müzakirə olunan qida möhkəmənləndirilməsinin kəskin artmasına cavab olaraq reaksiyanın sürətinin artması ola bilsin ki, fluoksetinin anksiolitik təsiri ilə əlaqədardır. Qida miqdarının kəskin azalması şəraitində isə sürətinin zəiflənməsi preparatın anksiogen təsiri təsiri ilə əlaqədar ola bilər. Göstərilən məlumatlar fluosetinin həm anksiogen, həm də anksiolitik təsirə malik olması haqqında tədqiqatçıların söylədikləri fikirləri təsdiq dirlər (Саркисова, Фоломкина, 2010).

ƏDƏBİYYAT

Герштейн Л.М., Сергутина А.В., Худоерков Р.М. (2000) Морфохимическая характеристика мозга крыс, генетически предрасположенных (Август) и устойчивых (Вистар) к эмоциональному стрессу. *Нейрохимия,* **17(2):** 135-139.

Калуев В.В. (1998). Стресс, тревожность, поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения и животных. Киев.

Саркисова К.Ю., Фоломкина А.А. (2010) Влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина на симптомы депрессивного подобного поведения у крыс линии WAG/Rij. *Журн. высш. нервн. деят.,* **60(1):** 98-108.

Семенова Т.П., Ли О.Н. (1982) Методики оценки эмоционально различных состояний у животных М.: *Деп. в ВИНИТИ,* **2992-82**: 6 с.

Симонов П.В. (1981) Эмоциональный мозг. М., Наука: 223 с.

Смулевич А.Б. (2001) Депрессии в общей медицине. М.:Медицинское информационное агентство, 782 с.

Хананашвили М.М. (1978) Информационные неврозы. Л., Медицина: 255.

Шишкина Г.Т., Юдина А.М., Дыгало Н.Н. (2006) Влияние флуоксетина на двигательную активность: возможное участие дофамина. Журн. высш. деят. **56(4):** 523-528.

Шишкина Г.Т., Булыгина В.В., Юдина А.М., Толстикова Н.Н., Дыгало Н.Н., Дыгало Н.Н. (2007) Вовлечение серотонина полосатого тела в эффекты флуоксетина на адренокортикальную функцию и поведение. Росс. физ. журн. **93(7):** 769-776.

Шутов А.А., Быстрова О.В. (2008) Содержание серотонина в сыворотке крови как маркер тяжести панических атак и эффективности их лечения. Журнал неврологии и психиатрии **108(10):** 49-54.

Borsini F., Podhorma J., Marazziti D. (2002) Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants. Psychopharmacology (Berl.) **163 (2):**121-141.

Handley S.L., McBlune J.W. (1993) Serotonin mechanisms in animal models of anxiety. Brasil J. Med.Biol.Res. **26:** 1-15**.**

Prut L., Belzung C.(2003) The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviours: a review. Eur. J. Pharmacol. **463**:3-33.

Rolgers R.J., Cole J.C. (1994) The elevated plus-maze: pharmacology, methodology and ethology. In: Ethology and Psychopharmacology. Eds S.J. Cooper, C.A. Hendrie Chichester. John Wiley & Son Ltd.: 9-14.

Salchner P., Singewald N. (2006) 5-HT receptor subtypes involved in the anxiogenic- like action and associated Fos response of acute fluoxetine treatment in rats. *Psychopharmacology,* **185:**282-288.

Sharp T., Hjorth S. (1992) In Vivo Neurochemical Stydies of 5-HT1A Autoreceptor Function Serotonin CNS Receptors and Brain Function. Ed. P.B.Bradley et al. Oxford-New York-Seoul-Tokyo:Pergamon Press Ltd. **85:** 297.

Wong D.N., Perry K.W., Bymaster F.P. (2005) The discovery of fluoxetine hydrochloride (prosac). *Nature Rev.,* **4(9):** 764-774.

Синаптические Механизмы Серотонинергической Системы Мозга в Эмоциогенной Регуляции Условнорефлекторной Деятельности

Х.Ю.Исмайлова, А.Л.Джалилова

Институт Физиологии им. А.И. Караева НАНА

У животных, получавших флуоксетин - селективный ингибитор обратного захвата серотонина пресинаптическими окончаниями, отмечаются соответствующие изменения в исполнении условного рефлекса на фоне эмоционально-положительного и эмоционально-отрицательного воздействий в модели “поведенческого контраста”. В частности, препарат на фоне резкого снижения величины пищевого подкрепления снижает скорость выполнения условной реакции, что приводит к устранению реализации ранее сформированного навыка (фрустрация), а также к увеличению числа поведенческих параметров (груминг, реаринг), что свидетельствует о повышении уровня тревожности. Предполагается, что возможным механизмом повышения уровня тревожности, отмечаемого на фоне эмоционально-отрицательного состояния животного, является повышение препаратом в синаптической щели концентрации нейромедиатора и активация *5-HT1A и 5-HT2A* рецепторов серотонинергической системы.

Ключевые слова: *модель “поведенческого контраста”, эмоционально-положительные и эмоционально-отрицательные воздействий, флуоксетин, условнорефлекекторная реакция на пищу*

Synaptic Mechanisms of Brain Serotonergic System Involved in Emotiogenic Regulation of Conditioned Activity

Kh.Yu.Ismailova, A.L.Jalilova

Institute of Physiology named after A.I.Karaev, ANAS

In “behavioral contrast” model under emotionally-positive and emotionally-negative effects appropriate changes in the performance of conditioning reflex were observed in animals that had received fluoxetine - selective inhibitor of serotonin reuptake by presynaptic terminals. This drug particularly slowed the rate of the performance in conditioning reflex when food reinforcement was reduced sharply that eliminated realization of the formed skills (frustration), increased the number of behavioral parameters (grooming, rearing), testifying the elevation of anxiety level. The possible mechanism of increase of anxiety level registered under emotionally-negative state of animals is supposed to be the result of concentration increase of the neurotransmitter in the synaptic cleft and activation of *5-HT1A* and *5-HT2A* receptors of serotoninergic system.

Key words: *model of "behavioral contrast", emotionally-positive and emotionally-negative effects, fluoxetine, conditioned reflex reaction on food*